

**ZUR WIRKUNG
VON TYROSIN-ETHYLESTER
AUF DIE TRÄCHTIGKEIT
BEIM RIND**

Regina Christiane Gimmi-Klein

Disbui. München

1988



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554816_0074

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. M. Rüsse

ZUR WIRKUNG VON TYROSIN-ETHYLESTER AUF DIE
TRÄCHTIGKEIT BEIM RIND

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Regina Christiane Gimmi-Klein
aus
Böhmenkirch

München 1988

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Prof. Dr. M. Rüsse

Korreferent: Prof. Dr.Dr. habil. F. Graf

Tag der Promotion: 29. Juli 1988

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG.....	1
LITERATUR.....	2
MATERIAL UND METHODE.....	17
ERGEBNISSE.....	19
DISKUSSION.....	23
ZUSAMMENFASSUNG.....	26
SUMMARY.....	27
LITERATURVERZEICHNIS.....	28
LEBENS LAUF	

EINLEITUNG

Die tierärztliche Tätigkeit muß sich gerade in der Rinderpraxis den wandelnden ökonomischen Bedingungen der Landwirtschaft anpassen. Die Umstrukturierung des bäuerlichen Familienbetriebes zur modernen Agrarproduktionsstätte ist zum Teil schon vollzogen. Auch die bisher noch herkömmlich wirtschaftenden Betriebe haben einen immer enger werdenden finanziellen Spielraum. So werden gerade kleinere und mittlere Betriebe in besonderem Maße von den Folgen der Milchkontingentierung betroffen. In diesem Zusammenhang ist die Fruchtbarkeit der Rinder für die Rentabilität der Milcherzeugerbetriebe von zentraler Bedeutung. Eine zu lange Zwischenkalbezeit bedeutet für viele Betriebe einen nicht zu verkraftenden Produktionsausfall. Aufgrund der sinkenden Tendenz der Fruchtbarkeit in der Hochleistungsrinderzucht müssen sich die therapeutischen Ziele der Tiermedizin immer mehr auf eine Verbesserung der Fruchtbarkeitslage richten.

In neuerer Zeit ergeben wissenschaftliche Untersuchungen vermehrt Hinweise darauf, daß die Synthese von Neurotransmittern, welche maßgeblich an der Steuerung der Regulation des Endokriniums beteiligt sein sollen, durch gezielte Applikation der Vorstufen gesteigert werden kann.

In der vorliegenden Arbeit soll unter Feldbedingungen anhand eines Blindversuches untersucht werden, welchen Einfluß die intravenöse Gabe von Tyrosin bei der Besamung von Kühen auf die Trächtigkeitsrate hat.

LITERATUR

Die vegetativen und generativen Ovarfunktionen werden zentral reguliert. Die Rezeption, Integration und Modulation der extero- und propriozeptiven Reize erfolgt in den Kerngebieten des Hypothalamus durch neurale und neurohumorale Reize. Letztere gelangen auf neurovaskulärem Weg über das hypophysäre Portalgefäßsystem zur Adenohypophyse.

Die Bildung und Speicherung des als Dekapeptid erkannten gonadotropen Releasing Hormones (GnRH) soll in den Kerngebieten des vorderen und mittleren Hypothalamus erfolgen. GnRH enthaltendes Gewebe konnte immunhistochemisch in der Area präoptika, suprachiasmatica und im Tuberoinfundibularsystem des Hypothalamus nachgewiesen werden (SELMANOFF et al., 1980). Von diesen Neuronen soll das GnRH axonal in die Eminentia mediana des Hypothalamus transportiert und in den Terminalien gespeichert werden, welche eng mit den hypophysären Portalgefäßen kommunizieren. Durch elektrochemische Stimulation konnte hier eine GnRH-Ausschüttung hervorgerufen werden (TURGEON et al., 1973). Dieses Releasing Hormon soll pulsatil in die fenestrierten Kapillaren des hypophysären Portalgefäßsystem ausgeschüttet werden, zum Hypophysenvorderlappen gelangen (BARRACLOUGH u. WISE, 1982) und hier die zyklische Bildung und Freisetzung der beiden Gonadotropine des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des Luteinisierungshormones (LH) bewirken (WEINER u. GANONG, 1978). Diese Gonadotropine führen in den Gonaden neben morphologisch-funktionellen Veränderungen zur Bildung der Östrogene und Gestagene, welche konzentrationsabhängig einen hemmenden oder stimulierenden

Einfluß auf die hypophysären und hypothalamischen Aktivitäten haben sollen (negativer und positiver Feedbackmechanismus).

In den Nuclei ventromedialis und infundibularis der sogenannten hypophyseotropen Zone des Hypothalamus wurden anhand von Fluoreszenzfärbung sowohl noradrenerge als auch dopaminerge Neurone dargestellt (ROUTTENBERG, 1985), deren Axone zur Eminentia mediana ziehen und mit ihren Endstücken in enge Beziehung mit den GnRH enthaltenden Axonen treten sollen. Während ein axoaxonaler Kontakt zwischen Dopamin oder Noradrenalin und GnRH enthaltenden Endstücken noch nicht endgültig bewiesen werden konnte, würde diese anatomische Nähe eine katecholaminerge Beeinflussung der pulsatilen GnRH-Freisetzung in das hypophysäre Gefäßsystem erlauben (BARRACLOUGH u. WISE, 1982).

Darüber, daß Katecholamine als Transmitterstoffe eine steuernde Rolle bei der Regulation der zyklischen hormonellen Abläufe des Fortpflanzungsgeschehens spielen sollen, insbesondere bei der präovulatorischen GnRH-Freisetzung, welche den ovulationsauslösenden LH-Peak bewirken soll, herrscht allgemeine Übereinstimmung. Nicht einig ist man sich jedoch über die spezielle Wirkung der einzelnen Transmitter.

Einige Autoren sprechen Dopamin eine stimulierende Wirkung auf die Gonadotropinfreisetzung zu (KAMBERI et al., 1970; SCHNEIDER u. McCANN, 1970).

TERASAWA (1975) begrenzt diese stimulierende Wirkung des Dopamins auf das frühe Zyklusstadium, während er im späteren Noradrenalin die dominante Rolle in der Zyklussteuerung zuschiebt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen von DEEVER und DAILEY (1982) weisen auf eine konzentrationsabhängige Wirkung des Dopamins hin. Während niedere Dosen ein Anwachsen der LH-Freisetzung hervorriefen, verhinderten höhere Dosen die LH-Ausschüttung.

In anderen Veröffentlichungen dagegen wird Noradrenalin als Transmitter der GnRH-Freisetzung angesehen (SAWYER et al., 1974; NOWAK u. SWERDLOFF, 1985; KALRA et al., 1972), welche durch α -Rezeptoren vermittelt wird. Auch BARRACLOUGH und WISE (1982) schließen aus dem Anwachsen des hypothalamischen Noradrenalinumsatzes, welches mit der Verringerung von GnRH in der Eminentia mediana und einem Anwachsen der Serumgonadotropine einhergeht, daß Noradrenalin die präovulatorische Gonadotropinausschüttung durch Freisetzung des gespeicherten LHRH aus den Endstücken in der Eminentia mediana bewirkt. An den anderen Zyklustagen dagegen ist der Noradrenalinumsatz niedrig, im Gegensatz zu der Umsatzrate des Dopamins, welche in diesem Zeitraum ansteigt und im Proöstrus wieder sinkt.

WALKER (1984) wertet den Konzentrationsabfall des Serotonins im Hypothalamus während des "kritischen Zeitraumes" als neurogenen Stimulus für den präovulatorischen LH-Anstieg, dessen Wirkung durch die kooperative Tätigkeit noradrenerger Neurone verstärkt und auf GnRH-Fasern übertragen werden soll. Seiner

Ansicht nach führt der erhöhte serotoninerge und ein verminderter katecholaminerger Stoffwechsel im Alter der Säugetiere zum Erlöschen der zyklischen Vorgänge des Fortpflanzungsgeschehens.

Auch Adrenalin wird eine stimulierende Wirkung auf die Gonadotropinfreisetzung zugesprochen (KALRA, 1985; RUBINSTEIN u. SAWYER, 1970). Beide Autoren konnten durch intraventrikuläre Injektion von Adrenalin im Proöstrus eine LH-Ausschüttung hervorrufen, während die Gabe von Dopamin oder Noradrenalin keine Änderung des LH-Spiegels bewirkte.

Einige Autoren sehen jedoch die Wirkung der einzelnen Transmitter erst durch das jeweilige steroidale Milieu bestimmt. So soll nach Ansicht von CLAYTON u. BAILEY (1984) die Wirkung von Dopamin auf die GnRH-Sekretion und damit auf die Serum LH-Konzentration vom jeweiligen Zyklusstand abhängig sein.

An anderer Stelle wird den Katecholaminen auch eine hemmende Wirkung zugesprochen. DAILEY et al. (1987) kamen durch eigene Untersuchungsergebnisse zu der Überzeugung, daß Dopamin direkt die Sekretion der Gonadotropine hemmt, während Noradrenalin präsynaptisch oder durch Veränderung der Rezeptorbindung agiert, um die Wirkung des LHRH auf die Hypophyse zu reduzieren. Sie vermuten, daß die Katecholamine bei den männlichen und weiblichen Wiederkäuern die hemmende Wirkung der Steroide auf die Gonadotropine vermitteln. Dabei wird der Dopaminumsatz durch Progesteron angekurbelt, während niedere Östrogenkonzentrationen ihre hemmende Wirkung durch Noradrenalin tätigen.

Auch MEYER und GOODMAN (1985) schließen aus ihren Beobachtungen, daß durch Östrogene dopaminerge und α -adrenerge Neuronen aktiviert werden, welche die GnRH-Freisetzung hemmen.

Am Beispiel der Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan und der quartären Stickstoffbase Cholin, welche als Ausgangssubstanzen der Neurotransmitter Dopamin-Adrenalin-Noradrenalin, Serotonin und Acetylcholin fungieren, beschreibt WURTMAN (1982) die Möglichkeit der Beeinflussung von Gehirnfunktionen. Ein erhöhtes Angebot dieser Vorstufen in der Nahrung soll zu einem Ansteigen der Synthese und Freisetzung der jeweiligen Überträgerstoffe und somit zu einer Verstärkung der neuronalen Signalübertragung führen. Durch Hydroxylierung der essentiellen Aminosäure Phenylalanin in der Leber und in begrenztem Maße im Gehirn (IKEDA et al., 1965) entsteht die semioessentielle Aminosäure Tyrosin. Unter bestimmten Umständen soll diese Umwandlung des Phenylalanins und die Aufnahme der Aminosäure als solche nicht ausreichen um den Bedarf des Körpers zu decken (WURTMAN et al., 1981). L-Tyrosin stellt außer seiner Funktion als Proteinbaustein das Ausgangsprodukt für die Synthese der Hormone Adrenalin, Noradrenalin und Thyroxin, des Neurotransmitters Dopamin, des Coenzym Ubichinon und des Farbstoffes Melanin dar.

Jede Nervenzelle soll nur einen Überträgerstoff produzieren, welcher nach dessen Synthese bis zur Freisetzung durch ein Aktionspotential in den Vesikeln der Terminalien gespeichert wird.

Bei der Synthese von L-Tyrosin zu Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin scheint die Hydroxylierung des Tyrosins durch die Tyrosinhydroxylase den Geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darzustellen (NAGATSU et al., 1964). Diese Tyrosinhydroxylase soll an katecholaminerge Neuronen gebunden sein. Das entstandene L-Dopa kann weiter zu Dopamin dekarboxyliert werden. Durch anschließende Hydroxylierung entsteht Noradrenalin, aus welchem durch Methylierung Adrenalin metabolisiert werden kann. Diese Reaktionen laufen in dopaminergen, noradrenergen und adrenergen Neuronen im Gehirn und im Nebennierenmark ab. Die Reaktionskette bricht auf der jeweiligen Stufe der Synthese in den jeweiligen Neuronen ab. Durch Depolarisation der Axonmembran soll der in Vesikeln gespeicherte Transmitter exozytotisch in den synaptischen Spalt freigesetzt werden und mit den spezifischen Rezeptoren reagieren, die über die zyklische Adenosinmonophosphatase die Information in der Zelle weiterleiten. Ein Teil der biogenen Amine soll wieder in das Neuron aufgenommen werden können, und hier z.T. erneut in den Vesikeln gespeichert oder durch bestimmte Enzyme abgebaut werden. Anhand der anfallenden Menge der Abbauprodukte Homovanillinsäure (HVA) und 3-Methoxy-4-hydroxyphenyläthylenglykol (MoPEG) sind Rückschlüsse auf den katecholaminergen Stoffwechsel möglich.

Um durch die Gabe von L-Tyrosin die Transmittersynthese beeinflussen zu können setzt WURTMAN (1982) fünf Bedingungen voraus, die seiner Meinung nach u.a. bei der Synthese der Katecholamine nachweislich erfüllt zu sein scheinen.

Erstens muß durch die Gabe von Tyrosin ein erhöhter Plasmatyrosinspiegel erreicht werden, der nicht durch Rückkopplungsmechanismen konstant gehalten werden darf. GLAESER et al. (1979) konnten durch orale Verabreichung und 100 bzw. 150 mg/kg Körpergewicht (KG) Tyrosin an Menschen einen Konzentrationsanstieg des Plasmatyrosinspiegels feststellen, der den Normwert um mehr als das Doppelte überstieg.

TOPALL und LABORIT (1987) geben jedoch zu bedenken, daß die Gabe von Tyrosin zu einer Induktion der Tyrosin-a-ketoglutarat Transaminase in der Leber führen kann, was eine schnelle Stoffwechselung des Tyrosins und damit ein schnelles Absinken der Plasmakonzentration zur Folge hätte.

Zweitens darf für Tyrosin keine unpassierbare Blut-Hirn-Schranke existieren, die cerebrale Konzentration an Tyrosin muß von derjenigen im Blut abhängen. Nach WURTMAN et al. (1981) existieren zwei spezifische Transportsysteme, welche die Transmittervorstufen aus dem Blut ins Gehirn befördern; eines für Cholin und ein gemeinsames für die langkettigen neutralen Aminosäuren (LNAA = large neutral aminoacids). Die Konzentrationssteigerung des Tyrosins hängt somit von dessen Verhältnis zur Summe der übrigen LNAA ab (PARDRIDGE, 1977). Durch zusätzliche Gabe von Leucin, Valin oder Isoleucin mit Tyrosin konnten ABLETT et al. (1984) die Tyrosinaufnahme ins Gehirn um 52% senken.

Nach MAURON und WURTMAN (1982) wird das Verhältnis von Tyrosin zu den übrigen LNAAs auch durch die Proteinanabole Wirkung des

Insulins beeinflußt. Es führt zu einem dosisabhängigen Abfall der LNAA, indem sie beschleunigt aus dem Blutstrom in die Skelettmuskulatur befördert werden, während sich die Konzentration des Tyrosins im Blut nur wenig ändert.

Drittens muß die Bindungsfähigkeit des Transportmoleküls, welches die Tyrosinmoleküle ins Gehirn transportiert, gering sein, damit ein Konzentrationsanstieg im Blut zu einer höheren Transportleistung führen kann. Die Ergebnisse von ANDERSON (1981) und GROWDON (1979) bestätigen, daß dieser Transportmechanismus eine geringe Affinität für sein Substrat aufweist und nicht gesättigt ist. Viertens muß die Bindungsfähigkeit des für die Umwandlung der Vorstufe katalysierenden und geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms gering sein.

CARLSSON und LINDQVIST (1978) konnten anhand ihrer Untersuchungen durch eine intraperitoneale Injektion von Tyrosin, ein ca. 25%iges Ansteigen der Dopa-Konzentration feststellen und schlossen daraus, daß die Tyrosinhydroxylase physiologischerweise zu 70-80% gesättigt sein muß. PARDRIDGE (1977) dagegen gibt einen Sättigungsgrad von nur 35% an.

Fünftens soll die Enzymaktivität bei Konzentrationsanstieg des Transmitters nicht infolge von Rückkopplungsmechanismen sinken.

1964 wurde von NAGATSU et al. und 1966 von UDENFRIEND eine Hemmung der Enzymaktivität der Tyrosinhydroxylase durch Noradrenalin anhand von in vitro Versuchen nachgewiesen.

LOVENBERG und VICTOR (1974) kamen zu dem Schluß, daß die Tyrosinhydroxylase auch in vivo unter dem Einfluß einer Produkthemmung steht. Trotz Tyrosingabe wurde durch einen MAO-Hemmer (Monoaminoxidasehemmer) die Synthese von Noradrenalin aus Tyrosin reduziert, während die Gabe von Dopa ein Anwachsen der Noradrenalinsynthese zur Folge hatte. CARLSSON et al. (1972) nehmen eine rezeptorvermittelte Produkthemmung der Tyrosinhydroxylase an, die sie durch Trennung der nigrostriatalen Dopamintransportierenden Fasern aufheben konnten. Eine Aktivierung dieses Enzyms wurde durch die Gabe des Coenzyms Tetrahydropterin hervorgerufen (SVED u. FERNSTROM, 1981). Durch eine Erhöhung der neuronalen Feuerungsrate konnte ROTH et al. (1975) eine Aktivitätssteigerung der Tyrosinhydroxylase beobachten.

Für den Transport des Tyrosins in die Nervenendigungen existieren nach MORRE et al. (1980) 2 Mechanismen der Aufnahme, beide transportieren die LNAA-kompetetiv. Ein high-affinity-carrier erhält das Fließgleichgewicht zwischen Intra- und Extrazellulärraum. Der low-affinity carrier ist unter physiologischen Bedingungen nicht gesättigt und soll auf Diffusion beruhen.

In einer großen Anzahl von Untersuchungen wurde versucht, eine Beeinflußbarkeit der Katecholaminsynthese durch die Gabe von Tyrosin nachzuweisen.

Während WURTMAN et al. (1974) bei, mit einem Decarboxylasehemmer behandelten Ratten durch Tyrosin einen 13%igen Anstieg der L-Dopa-Konzentration hervorrief, blieb eine steigernde Wirkung

Ratten aus. Durch den Decarboxylasehemmer wurde nach Ansicht von MILNER und WURTMAN (1986) die Endprodukthemmung der Tyrosinhydroxylase aufgehoben.

OISHI und SZABO (1984) konnten durch die subcutane Injektion von 51,2 mg/100 g KG Tyrosin-methyl-ester eine signifikante Erhöhung der Dopaminkonzentration im Striatum und in der Cortex im Rattenhirn hervorrufen, ohne jedoch eine Änderung in der Noradrenalin-konzentration zu beobachten.

SCALLY et al. (1977) dagegen stellten kein Ansteigen von HVA, eines Metaboliten des Transmitters Dopamin nach Tyrosingabe fest.

Auch MELAMED et al. (1980) und SVED et al. (1979a) schlugen in ihren Versuchen fehl, durch Tyrosin ein Ansteigen der Katecholaminsynthese zu bewirken, ohne die Tiere einer weiteren Behandlung zu unterziehen. Obwohl auf der anderen Seite eine Reduktion der cerebralen Tyrosinkonzentration, z.B. durch die Gabe anderer LNAAs zu einer deutlichen Senkung der Katecholaminsynthese im Gehirn führte (CARLSSON u. LINDQVIST, 1978; WURTMAN et al., 1974). Wurde jedoch die Tyrosingabe mit einer weiteren Behandlung kombiniert, welche in irgendeiner Weise die Feuerungsrate von katecholaminergen Neuronen anzuheben vermochte, so konnten erhebliche Steigerungen der Katecholaminsynthese und -freisetzung beobachtet werden.

Durch die Vorbehandlung mit dem Dopaminantagonisten Haloperi-

steigert, stieg die Konzentration der HVA im Striatum um 60% bei Tyrosingabe an, während die Dopaminkonzentration selbst konstant blieb (SCALLY et al., 1977). GIBSON und WURTMAN (1978) erhöhten durch eine zeitlich begrenzte "Kälteexposition" der Ratten, den noradrenergen Abbaustoff MOPEG im gesamten Gehirn um 70% durch die intraperitoneale Injektion von Tyrosin-ethyl-ester.

MELAMED et al. (1980) bewirkten durch die einseitige Zerstörung eines Teils des nigrostriatalen Bereiches in den restlichen Neuronen eine Erhöhung der Feuerungsrate (AGID et al., 1973), durch die zusätzliche Gabe von Tyrosin konnte wiederum eine Erhöhung des Abbaustoffes Homavanillinacid (HVA) festgestellt werden. MELAMED et al. (1980) ziehen in diesem Zusammenhang den therapeutischen Einsatz des Tyrosins bei der Parkinsonschen Krankheit in Betracht. Da bei dieser Krankheit ein Teil der dopaminergen Neurone auszufallen scheint, müßte ihrer Meinung nach eine Erhöhung des Tyrosinangebotes durch die gesteigerte Entladungsfrequenz der verbliebenen Neurone zu einer Erhöhung der Dopaminsynthese und Freisetzung führen. Ebenso soll durch Tyrosin eine Verbesserung des Krankheitsgeschehens bei bestimmten Depressionskrankheiten erreicht werden, welche auf einen Mangel an Noradrenalin und Dopamin beruhen. GELENBERG et al. (1983) vermutet auch hier eine erhöhte Feuerungsrate der entsprechenden Neuronen nach Tyrosingabe, welche durch den Mangel an Transmitterstoffen induziert werden soll. Sie konnten bei einem Teil der Patienten, die an Depressionen litten, eine Besserung durch Tyrosin erreichen.

Ebenso konnte eine regulative Wirkung des Tyrosins auf den Blutdruck festgestellt werden. Durch die intraperitoneale Injektion von 50 - 100 mg/kg KG Tyrosin kam es bei spontan hypertensiven (SVED et al., 1979b) und durch Blutentzug hypotensiven Ratten (CONLAY et al., 1981) zu einer Normalisierung des Blutdruckes. Die Blutdrucksenkung erklärt WURTMAN (1982) mit der beschleunigten Entladung noradrenerger Neurone im Stammhirn, welche präganglionäre Neurone des sympathischen Nervensystems hemmen und damit zu der verringerten Aktivität sympathischer Ganglien, bzw. des Nebennierenmarks führen. Der Blutdruckanstieg wird durch die gesteigerte Katecholaminsynthese und -freisetzung und damit der Aktivierung des sympathoadrenergen Systems hervorgerufen. Bei normotensiven Ratten konnte durch Tyrosin keine Änderung des Blutdruckes erreicht werden (CONLAY et al., 1981).

ALONSO et al. (1982) und AGHARANYA et al. (1981) vermochten die Ausscheidung der Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin und deren Abbauprodukte durch die Gabe von 100 - 150 mg/kg Körpergewicht L-Tyrosin signifikant zu steigern und folgerten daraus eine Erhöhung des zentralen und sympathoadrenalen Katecholaminsatzes durch Tyrosinapplikation. AGHARANYA und WURTMAN (1982) lokalisierten den Syntheseort des ansteigenden Adrenalin dadurch, daß sie ihn durch Epinephrektomie unterbanden.

Untersuchungen von REINSTEIN et al. (1984) an Ratten zeigten, daß durch die Gabe von Tyrosin eine völlige Entleerung der Noradrenalinspeicher durch Stress verhindert werden konnte. Der

Anfall des Metaboliten von Noradrenalin war gegenüber der unbehandelten Gruppe erheblich höher. Auch das Verhalten der Tiere nach dem Stress unterschied sich von demjenigen der Kontrollgruppe. Die motorische Aktivitätsminderung welche nach einem unkontrollierten Schock bei den Kontrolltieren auftrat, konnte durch Tyrosin z.T. reduziert oder ganz aufgehoben werden.

SVED und FERNSTROM (1981) wiesen darauf hin, daß die Steigerung der Katecholaminsynthese durch Tyrosin nicht allein durch eine gesteigerte neuronale Entladungsfrequenz erreicht werden könne, sondern auch von der Aktivität der Tyrosinhydroxylase abhängig sein soll. Durch die zusätzliche Gabe von Butyrolacton, welches die neuronale Entladungsfrequenz hemmen und die Aktivität der Tyrosinhydroxylase steigern soll, konnten sie durch Tyrosin ein Ansteigen der Dopaminsynthese herbeiführen.

Einen Einfluß von erhöhtem Tyrosinangebot auf das Fortpflanzungssystem bei weiblichen Tieren konnten LINNOILA und COOPER (1976) beobachten. Sie riefen mit der Gabe von 200 mg/kg KG bei alten weiblichen Ratten, deren Zyklusgeschehen aufgrund des Alters abgeklungen war, wieder ein Ingangkommen der zyklischen Ovar-tätigkeit hervor.

Ebenso induzierte HAMMERL (1986) durch die Gabe von 48 g Tyrosin pro Tier bei 83% von 100 anöstrischen Kühen einen Östrus, während von den 31 Kontrolltieren nur 51% wieder rinderten. Auch die Trächtigkeitsrate lag mit 69% bei den mit Tyrosin behandelten Tieren beträchtlich über den 26% der Kontrollgruppe.

Schon WETZEL (1985) wies auf die Beeinflußbarkeit neurohumoraler Störungen des Zyklusgeschehens bei Kühen durch Tyrosinapplikation hin. Sie konnte bei 96% der behandelten anöstrischen Kühe einen Ostrus induzieren.

SCHEUERMANN (1984) stellte bei Erhöhung des Tyrosinangebots bei weiblichen und männlichen Ratten ein früheres Einsetzen der Pubertät und der ersten Geburt, die 5 Tage vor derjenigen der Kontrolltiere stattfand, fest. Dabei war auch die Wurfgröße, welche mit 2,8 Früchten über der der Kontrollgruppe lag, erhöht. Die zusätzliche Gabe von Glukose vermochte die Wirkung des Tyrosins jedoch nicht zu steigern (MONZ, 1986).

Auch auf das Fruchtbarkeitsgeschehen der Deutschen Schäferhündin konnte ein fördernder Einfluß verzeichnet werden. AUMANN (1987) erzielte durch die dreimalige Verabreichung von je 100 mg/kg KGW Tyrosin während der Läufigkeit eine Verbesserung der Blutung, der Deckbereitschaft und der Konzeption, während eine Erhöhung der Wurfgröße nicht beobachtet werden konnte.

Bei Sauen rief die einmalige Gabe von 100 mg/kg KGW 24 Stunden nach dem Absetzen der Ferkel nach 5 - 6 Tagen und 6 - 7 Tagen bei Jungsauern eine Rausche hervor (HAMMERL u. RUSSE, 1987). Bei dieser Versuchsanordnung konnte außerdem eine Steigerung der durchschnittlichen Wurfgröße, bei Sauen um 2,7 bei Jungsauern um 3,1 Ferkel gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden.

WETZEL (1985) untersuchte den Verlauf der Serumtyrosinkonzentration von 5 Kühen und konnte im Zeitraum des Östrus erhöhte Gehalte messen. Dies gibt ihrer Meinung nach einen Hinweis darauf, daß in der präovulatorischen Phase ein erhöhter Bedarf an Tyrosin vorliegen könnte, welcher seinen Ausdruck im Anstieg der Serumtyrosinkonzentration findet.

Aufgrund der Annahme, daß im präovulatorischen Zeitraum ein erhöhter Bedarf an Tyrosin bestehen soll, müßte durch Applikation von Tyrosin etwa 24 Stunden vor der Ovulation ein positiver Einfluß auf die Ovulationsrate zu erzielen sein.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob die Gabe von Tyrosin direkt vor der Besamung einen Einfluß auf die Trächtigkeitsrate ausübt. Als Trächtigkeitsparameter wurde die Trächtigkeitsrate verwendet.

MATERIAL UND METHODE

Die Untersuchungen wurden an 202 Kühen in einer badenwürttembergischen Großtierpraxis als Blindversuch durchgeführt. Es wurden nur Kühe, die zur Erstbesamung angemeldet wurden, in die Untersuchungen einbezogen.

Es handelte sich um Kühe der Rasse Deutsches Fleckvieh. Das Alter der Tiere lag zwischen 3 und 12 Jahren. Die Fütterung und Haltung war landesüblich. Die Kraftfuttergaben wurden der Milchleistung entsprechend dosiert.

Bei jeder Kuh wurden Rasse, Identität, das Datum der letzten Geburt, der Verlauf des Nachgeburtsgeschehens und eventuell durchgeführte Vorbehandlungen registriert. Die gemeldeten Kühe wurden gynäkologisch untersucht. Entscheidend für die Aufnahme des Tieres in die Studie waren Uterus- und Eierstocksbefunde. Als Kriterium für die Aufnahme in die Studie waren ein hoher (normaler) Uteruston und ein Follikel von 1,5 bis 2 cm Durchmesser an einem Ovar. Kühe mit abweichenden oder pathologischen Befunden (Ovarialzysten, Endometritis) fanden keinen Eingang in die Untersuchung. Jede Kuh, die aufgrund der positiven Befunde an Uterus und Ovarien in die Untersuchung aufgenommen werden konnte, erhielt anschließend die Testlösung A oder die Testlösung B in die Vena epigastrica cranialis injiziert.

Nach einer Wartezeit von etwa 5 Minuten wurde die Besamung mit Tiefgefriersperma in Paillettenkonfektion der Besamungsstation

Birkach - Stuttgart vorgenommen. Da in der Praxis 2 Fahrten täglich durchgeführt wurden, erfolgte die Besamung entweder vormittags oder nachmittags. Auf diese Weise wurden Tiere, deren Brunstbeginn in der Nacht lag in der Regel vormittags und Tiere, die im Laufe des Vormittags in die Brunst kamen am Nachmittag besamt. Die Besamungen wurden daher in etwa 8 - 16 Stunden nach Sichtbarwerden der ersten Brunstsymptome vorgenommen. Nach Ablauf von 8 - 10 Wochen wurden bei jeder Kuh eine Trächtigkeitsuntersuchung durchgeführt. Kühe, die unterdessen zur Nachbesamung gemeldet worden waren, wurden als "nicht trächtig" in den Ergebnissen registriert.

Verwendet wurden die Testlösungen A und B. Die Testlösung A (Placebo) enthielt physiologische Kochsalzlösung. Die Testlösung B (Verum) enthielt 0,5 g/ml Tyrosin-ethylester. Mit der Injektionsmenge von 10 ml /Tier erhielten die Kühe somit als Verum 5 g des Tyrosinethylesters. Die Untersuchungen wurden als Blindversuch durchgeführt. Die Auswertung erfolgte nach Abschluß der praktischen Untersuchung an den 202 ausgewählten Tieren.

ERGEBNISSE

Von den 202 in die Untersuchungen einbezogenen Kühen hatten 79 Tiere vor der Durchführung der Besamung physiologische Kochsalzlösung (Placebo = Gruppe A) erhalten. In der Gruppe B (Verum) sind die Kühe, die vor der Besamung den Tyrosin-ethylester erhielten, zusammengefaßt. Bei allen Tieren der Gruppe A und B traten während der intravenösen Injektion keinerlei Nebenwirkungen auf. Die Ergebnisse der später durchgeführten Trächtigkeitsuntersuchung sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei drei Tieren konnte diese Untersuchung nicht durchgeführt werden, da sie in der Zwischenzeit aus anderen Gründen verwertet worden waren.

Tabelle 1: Ergebnisse der Trächtigkeitsrate bei 199 untersuchten Tieren.

Gruppe	Besamung n	trächtig n	Trächtigkeits- rate
A	77	46	59,74%
B	122	74	60,65%
Gesamt	199	120	60,30%

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, konzipierten Kühe mit einem Alter über 5 Jahren schlechter als die jüngeren Tiere. Die Werte der Placebo- und Verumtiere (Gruppe A und B) zeigen jedoch keine Unterschiede.

Tabelle 2: Trächtigkeitsrate bei Tieren unter und über 5 Jahren.

Gruppe	TR unter 5 Jahre		TR über 5 Jahre	
	n	TR	n	TR
A	45	62%	32	56%
B	78	64%	44	54%
gesamt	123		76	

Gliedert man die Ergebnisse nach dem Service-Intervall auf, sind wie in der Tabelle 3 dargestellt, ebenfalls keine Unterschiede in der Trächtigkeitsrate zwischen Gruppe A und Gruppe B vorhanden.

Tabelle 3: Trächtigkeitsrate bei Tieren mit einem Service-Intervall von über und unter 63 Tagen.

Gruppe	bis 63 Tage		63 Tage	
	n	TR	n	TR
A	39	61,5%	38	57,9%
B	54	59,0%	68	62,0%
gesamt	93		106	

Aus dem Vorbericht von 19 Tieren ging hervor, daß sie in der Zeit bis zur Erstbesamung wegen Fruchtbarkeitsstörungen behandelt worden waren. Bei 10 Kühen wurde die zur Erstbesamung gemeldete Brunst durch eine Prostaglandin-Injektion induziert. Bei 7 Kühen konnte eine Behandlung von Ovarialzysten mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon vor der Erstbesamung ermittelt werden, zwei Tiere wurden wegen einer Endometritis vorbehandelt.

Auch bei der Auswertung der Trächtigkeitsrate bei diesen 19 Kühen konnte keine Abweichung der Ergebnisse in beiden Gruppen beobachtet werden. Von den 5 mit Placebo behandelten Tieren wurden 3 Kühe trächtig. Von den 14 mit Verum behandelten Tieren wurden 9 Kühe trächtig. Insgesamt waren bei den 19 Kühen 79 Tiere bei der Erstbesamung nicht trächtig geworden, 56 davon kamen regelmäßig in die Brunst und wurden nachbesamt. Bei 23 Kühen traten keine Brunstsymptome mehr auf. Sie wurden als

"nicht trächtig" bewertet. Die Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Tiere in den Gruppen A und B.

Tabelle 4: Nachbesamte und nicht brünstig gewordene Kühe der, nach der Erstbesamung nicht trächtigen Tiere.

Gruppe	Nachbesamungen		nicht trächtig	
	n	%	n	%
A	18	23,3%	13	16,9%
B	38	31,1%	10	8,2%
gesamt	56		23	

DISKUSSION

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß die intravenöse Gabe von 5 g Tyrosin-Ethylester/Tier vor der Durchführung der Besamung des Rindes keinen nachweisbaren Einfluß auf die Konzeption hat. Die Trächtigkeitsrate der mit Tyrosin-Ethylester behandelten Kühe unterscheidet sich nicht von der jener Tiere, die nur physiologische Kochsalzlösung als Placebo erhalten hatten. Sowohl in der Gruppe A (Placebo) wie auch in der Gruppe B (Verum) liegt die Trächtigkeitsrate bei 60%, was in etwa dem allgemeinen Durchschnitt in der Besamungspraxis entspricht. Diese Tatsache zeigt, daß die Gabe des Tyrosin-Ethylesters aber auch keinen negativen Effekt auf die Konzeption haben kann.

In allen 199 Fällen zeigten die Kühe während und nach der Gabe der Testlösung keine klinisch sichtbaren Nebenwirkungen. Es kann daher angenommen werden, daß die Applikation von 5 g Tyrosin-Ethylester bei Kühen in der Brunst ungefährlich ist.

Da die semiessentielle Aminosäure Tyrosin in wässrigen Lösungen eine sehr geringe Löslichkeit hat, wurde in den vorliegenden Untersuchungen der besser lösliche Tyrosin-Ethylester verwendet, um das Injektionsvolumen möglichst gering zu halten. Der Tyrosin-Ethylester wird nach dem Verbringen in die Blutbahn in der Leber von unspezifischen Esterasen gespalten. Nach der Abspaltung steht die Aminosäure Tyrosin dann den üblichen Stoffwechselwegen zur Verfügung, während der Ethylrest im Citrat-Zyklus metabolisiert wird.

Wie Untersuchungen an Ratten gezeigt haben (GIBSON u. WURTMAN, 1978) steigert die intraperitoneale Gabe von Tyrosin-Ethylester die Tyrosinkonzentration im Gehirn der Tiere. Die Autoren konnten einen ca. 80%igen Anstieg des Katecholaminmetaboliten MOPEG messen. Wenn auch eine Übertragung dieser Ergebnisse auf das Rind nur spekulativ sein kann, so besteht doch die Möglichkeit, daß auch beim Rind die intravenöse Gabe eines Tyrosin-Ethylesters die Tyrosinkonzentration im Gehirn ansteigen läßt. Da der Anstieg der Tyrosinkonzentration im Gehirn zu einer Steigerung der Katecholaminsynthese in der Nervenzelle, die die Katecholamine als Neurotransmitter besitzen, führen soll, wäre analog zu den Versuchen an Ratten (MÜLLER, 1987) bei Kühen in der Brunst eine positive Wirkung auf die Fortpflanzungssteuerung zu erwarten. Die noch unveröffentlichten Ergebnisse einer im Rahmen dieses Forschungsvorhabens durchgeführten weiteren Untersuchungen zeigen, daß nach der intravenösen Gabe der gleichen Menge Tyrosin-Ethylester beim Rind, siebenzig Stunden später ein bis zu zehnfacher Anstieg der Katecholamine im Blut gemessen werden kann (HAMMERL, 1988).

Insofern könnte die ausgebliebene Wirkung des Tyrosin-Ethylesters in den eigenen Untersuchungen dahingehend erklärt werden, daß bei anderen Untersuchungen beobachtete positive Effekte auf die Fortpflanzungssteuerung des Rindes (WETZEL, 1985; MÜNSTERER, 1987) mit dem Zeitpunkt der Applikation zusammenhängt.

In den, in dieser Arbeit dargelegten Ergebnissen, wurde der Tyrosin-Ethylester erst während der Brunst appliziert, also zu einem Zeitpunkt, in dem die hormonalen Steuerungsmechanismen bereits im Gang sind. Bei den Untersuchungen von WETZEL (1985) erhielten azyklische Rinder Tyrosin per os und zeigten drei Tage später in einem hohen Prozentsatz Brunst mit Follikelbildung, Ovulation und Konzeption. Der von WETZEL (1985) beobachtete positive Effekt auf die Fortpflanzungssteuerung beim Rind liegt zeitlich in etwa in dem Bereich, wo HAMMERL (1988) den Katecholamin-Anstieg im Blut nach Gabe des Tyrosin-Ethylesters messen konnte.

Die eigenen Untersuchungen wurden in der Praxis durchgeführt und konnten daher nicht mit aufwendigen Laboratoriumsuntersuchungen kombiniert werden.

Die Ergebnisse zeigen jedoch, daß die Gabe der Aminosäure Tyrosin als Stimulans der Fortpflanzungsfunktion beim Rind wirkungslos ist, wenn eine Brunst begonnen hat und eine Besamung vorgenommen wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen eines Blindversuchs erhielten 199 Kühe vor der Erstbesamung entweder 5 g /10 ml Tyrosin-Ethylester (Verum) oder 10 ml physiologischer Kochsalzlösung (Placebo). Die Applikation der Lösungen hatte in keinem Fall Nebenwirkungen zur Folge.

Die Trächtigkeitsrate der 122 mit Tyrosin-Ethylester behandelten Tiere (TR = 60,65%) zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Trächtigkeitsrate der 77 Tiere, die physiologische Kochsalzlösung erhalten hatten (TR = 59,74%). Aus dem negativen Ergebnis wird geschlossen, daß eine Tyrosingabe zur Stimulierung der Fortpflanzungsfunktion zeitlich vor Beginn der Brunst erfolgen muß.

SUMMARY

The Effect of Tyrosine-Ethylester on the Pregnancy Rate of Cows.

Within the scope of a blind trial 199 cows got 5 g/ml tyrosine-ethylester (Verum) or 10 ml physiological sodium chloride before the first artificial insemination.

The application of the solution had no negative side effects in any case.

There was no significant difference between the pregnancy rate of the 122 cows treated with tyrosine-ethylester (pregnancy rate = 60.65%) and the pregnancy rate of the 77 cows treated with physiological sodium chloride (pregnancy rate = 59.74%). The negative result allows the conclusion, that the application of the amino-acid tyrosine has to be done before the beginning of heat to get a stimulation of the reproductive function.

LITERATURVERZEICHNIS

ABLETT, R.F., M. Mac MILLAN, M.J. sole, C.B. TOAL und G.H.

ANDERSON (1984): Free Tyrosine levels of rat brain and tissues with sympathetic innervation following administration of L-tyrosine in the presence and absence of large neutral amino acids.

J. Nutr. 114, 835-839

AGHARANYA, J.C., R. ALONSO und R.J. WURTMAN (1981): Changes

in catecholamin excretion after shortterm tyrosine ingestion in normally fed human subjects.

Am. J. Clin. Nutr. 34, 82-87

AGHARANYA, J.C. und R.J. WURTMAN (1982): Studies on the mechanism by which tyrosine raises urinary catecholamines.

Biochem. Pharmacol. 31, 3577-3580

AGID, Y., F. JAVOY und J. GLOWINSKY (1973): Hyperactivity of remaining dopaminergic neurons after partial destruction of the nigrostriatal dopaminergic system in rat.

Nature, New Biology 245, 150-151

ALONSO, R., C.J. GIBSON, R.J. WURTMAN, J.C. AGHARANYA und L.

PRIETO (1982): Elevation of urinary catecholamines and their metabolites following tyrosine administration in humans.

Biol. Psychiat. 17, 781-790

- ANDERSON, G.H. (1981): Diet, neurotransmitters and brain function.
Brit. Med. Bull. 37, 95-100
- AUMANN, J. (1987): Beitrag zur Behandlung von Fertilitätsstörungen der deutschen Schäferhündin.
Vet.-med. Diss., München
- BARRACLOUGH, C.A. und P.M. WISE (1982): The role of catecholamines in the regulation of pituitary luteinizing hormone and follicle-stimulation hormone secretion.
Endocrine Rev. 3, 91-119
- CARLSSON, A., W. KEHR, M. LINDQVIST, T. MAGNUSSON und C.V. ATVACK (1972): Regulation of monoamine metabolism in the central nervous system.
Pharmacol. Rev. 24, 371-384
- CARLSSON, A. und M. LINDQVIST (1978): Dependence of 5-HT and catecholamine synthesis on concentration of precursor amino-acids in rat brain.
Naunyn -Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 303, 157-164
- CLAYTON, R.N. und L.C. BAILEY (1984): Dopamin agonist - and antagonist - induced modulation of pituitary gonadotropin releasing hormone receptors are independent of changes in serum prolactin.
J. Endocrin. 102, 215-223
- CONLAY, L.A., T.J. MAHER und R.J. WURTMAN (1981): Tyrosine increases blood pressure in hypertensive rats.
Science 212, 559-560

DAILEY, R.A., D.R. DEEVER und R.L. GOODMAN (1987): Neurotransmitter regulation of luteinizing hormone and prolactin secretion.

J. Reprod. Fertil. (Suppl.) 34, 17-26

DEEVER, D.R. und R.A. DAILEY (1982): Effects of dopamine, norepinephrine and serotonin on plasma concentrations of luteinizing hormone and prolactin in ovariectomized and anestrus ewes.

Biol. Reprod. 27, 624-632

GELBERG, A.J., J.D. WOJCIK, C.J. GIBSON und R.J. WURTMAN (1982/83): Tyrosine for Depression.

J. psychiat. Res. 2, 175-180

GIBSON, C.J. und R.J. WURTMAN (1978): Physiological control of brain norepinephrine synthesis by brain tyrosine concentration.

Life Sci. 22, 1399-1405

GLAESER, B.S., E. MELAMED, J.H. GROWDON und R.J. WURTMAN (1979): Elevation of plasma tyrosine after a single oral dose of L-tyrosine.

Life Sci. 25, 265-272

GROWDON, J.H. (1979): Neurotransmitter precursors in the diet: Their use in the treatment of brain disease.

in: Wurtman/ Wurtman (Editors) Nutrition and brain, 3, 117-181, Raven Press, New York

- HAMMERL, J. (1986): Der Einfluß der Aminosäure L-Tyrosin als ein Katecholamin-Vorläufer auf die Reproduktion bei Kühen.
(Dublin, 14th world congress on diseases of cattle, Proc. 2, 911-914, 1986)
- HAMMERL, J. und M. Rüsse (1987): Reproduktionssteigerung bei Sauen durch perorale Verabreichung von L-Tyrosin.
Tierärztl. Umsch. 42, 551-554
- HAMMERL, J. (1988): unveröffentlicht.
- IKEDA, M., M. LEVITT und S. UDENFRIEND (1965): Hydroxylation of phenylalanin by purified preparations of adrenal and brain tyrosine hydroxylase.
Biochem. biophys. Res. Commun. 18, 482-488
- KALRA, P.S., S.P. KALRA, L. KRULICH, C.P. FAWCETT und S.M. McCANN (1972): Involvement of norepinephrine in transmission of the stimulatory influence of progesteron on gonadotropin release.
Endocrinology 90, 1168-1176
- KALRA, S.P. (1985): Catecholamine involvement in preovulatory LH release: Reassessment of the role of epinephrine.
Neuroendocrinology 40, 139-144
- KAMBERI, I.A., H.P.G. SCHNEIDER und S.M. McCANN (1970): Action of dopamine to induce release of FSH-releasing factor (FRF) from hypothalamic tissue in vitro.
Endocrinology 86, 278-284

- LINNOILA, M. und R.L. COOPER (1976): Reinstatement of vaginal cycles in aged female rats.
J. Pharmacol. exp. Ther. 199, 477-482
- LOVENBERG, W. und S.J. VICTOR (1974): Regulation of tryptophan and tyrosine hydroxylase.
Life Sci. 19: 2337-2353
- MAURON, C. und R. J. WURTMAN (1982): Co-administering tyrosine with glucose potentiates its effect on brain tyrosine levels.
J. Neural. Transm. 55, 317-321
- MELAMED, E., F. HEFTI und R.J. WURTMAN (1980): Tyrosine administration increases striatal dopamine release in rats with partial nigrostriatal lesions.
Proc. nat. Acad. Sci. (Washington) 77, 4305-4309
- MEYER, S.L., R.L. GOODMAN (1985): Neurotransmitters involved in mediating the steroid dependent suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in anestrus ewes: effect of receptor antagonists.
Endocrinology 116, 2054-2061
- MILNER, J.D., und R.J. WURTMAN (1986): Catecholamine synthesis: physiological coupling to precursor supply.
Biochem. Pharmacol. 35, 875-881
- MORRE, M.C., F. HEFTI und R.J. WURTMAN (1980): Regional tyrosine levels in rat brain after tyrosine administration.
J. Neural Transm. 49, 45-50

- MÜLLER, P. (1987): Zur Wirkung der Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan auf das Reproduktionsgeschehen der Ratte. Vet.-med. Diss., München
- MÜNSTERER, P. (1987): Zur Anwendung der Aminosäure L-Tyrosin in der Sterilitätsbehandlung des Milchrindes. Vet.-med. Diss., München
- MÜNZ, G. (1986): Untersuchungen zur Wirkung von Tyrosin und Glukose auf das Reproduktionsgeschehen der Ratte. Vet.-med. Diss., München
- NAGATSU, T., M. LEVITT und S. UDENFRIEND (1964): Tyrosine hydroxylase. J. biol. Chem. 239, 2910-2917
- NOWAK, F.V., R.S. SWERDLOFF (1985): Gonadotropin-releasing hormone release by superfused hypothalami in response to norepinephrine. Biol. Reprod. 33, 790-796
- OISHI, T. und S. SZABO (1984): Tyrosine increase tissue dopamine concentration in the rat. J. Neurochem. 42, 894-896
- PARDRIDGE, W.M. (1977): Regulation of amino acid availability to the brain. In: Wurtman, R.J. und J.J. Wurtman (eds.), Nutrition and the brain, 1, 141-204, Raven Press New York

- REINSTEIN, D.K., H. LEHNERT, N.A. SCOTT, R.J. WURTMAN (1984):
Tyrosine prevents behavioral and neurochemical
correlates of an acute stress in rats.
Life Sci. 34, 2225-2231
- ROTH, R.H., V.H. MORGENROTH und P.M. SALZMAN (1975): Tyrosine
hydroxylase: allosteric activation induced by stimulation of central noradrenergic neurons.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. 289, 327-343
- ROUTTENBERG, A. (1985): Das Belohnungssystem des Gehirns.
Spektrum der Wissenschaft, 6. Aufl. 160-168
- RUBINSTEIN, L. und C.H. SAWYER (1970): Role of catecholamines
in stimulating the release of pituitary ovulating
hormone(s) in rats.
Endocrinology 86, 988-995
- SAWYER, C.H., J. HILLARD, S. KANEMATSU, R. SCARAMUZZI und
C.A. BLAKE (1984): Effects of intraventricular
infusion of norepinephrine and dopamine on LH release
and ovulation in the rabbit.
Neuroendocrinology 15, 328-337
- SCALLY, M.D., I.H. ULUS und R.J. WURTMAN (1977): Brain tyrosine
level controls striatal dopamine synthesis in
haloperidol-treated rats.
J. Neural Transm. 41, 1-6
- SCHEUERMANN, R. (1984): Zur Bedeutung der Aminosäure Tyrosin
im Reproduktionsgeschehen der Ratte.
Vet.-med. Diss., München

SCHNEIDER, H.P.G. und S.M. McCANN (1970): Mono- and indolamines and control of LH secretion.

Endocrinology 86, 1127-1133

SELAMNOFF, M.K., P.M. WISE und C.A. BARRACLOUGH (1980): Regional distribution of luteinizing hormone (LHRH) in rat brain determined by microdissection and radioimmunoassay.

Brain Res. 192, 421-432

SVED, A.F., J.D. FERNSTROM und R.J. WURTMAN (1979a): Tyrosine administration decreases serum prolactin levels in chronically reserpinized rats.

Life Sci. 25, 1293-1300

SVED, A.F., J.D. FERNSTROM und R.J. WURTMAN (1979b): Tyrosine administration reduces blood pressure and enhances brain norepinephrine release in spontaneously hypertensive rats.

Proc. nat. Acad. Sci. (Washington) 76, 3511-3514

SVED, A.F. und J.D. FERNSTROM (1981): Tyrosine availability and dopamine in the striatum: studies with gamma-butyrolactone.

Life Sci. 29, 743-748

TERASAWA; E., W.E. BRIDSON, J.W. DAVENPORT und R.W. GOY (1975): Role of brain monoamines in release of gonadotropin before proestrus in the cyclic rat.

Neuroendocrinology 18, 345-358

- TOPALL, G. und H. LABORIT (1987): Hepatic tyrosine aminotransferase inhibitor affects the bioavailability of exogenous tyrosine.
Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol. 56, 199-210
- TURGEON, J.L. und C.A. BARRACLOUGH (1973): Temporal patterns of LH release following graded preoptic electrostimulation in proestrous rats.
Endocrinology 92, 755-761
- UDENFRIEND, S. (1966): Tyrosine hydroxylase.
Pharmacol. Rev. 18: 43-51
- WALKER, R.F. (1984): Impact of age related changes in serotonin and norepinephrine metabolism on reproductive function in female rats: an analytical review.
Neurobiology Aging 5, 121-139
- WEINER, R.J. und W.F. GANONG (1978): Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion.
Physiol. Rev. 58, 905-975
- WETZEL, G. (1985): Der Einfluß der Aminosäure L-Tyrosin auf das Fruchtbarkeitsgeschehen beim Rind.
Vet.-med..Diss., München
- WURTMAN, R.J., F.LARIN, D.S. MOSTAFAPOUR und J.D. FERNSTROM (1974): Brain catechol synthesis: control by brain tyrosine concentration.
Science 185, 183-184

WURTMAN; R.J., F. HEFTI und E. MELAMED (1981): Precursor control
of neurtransmitter synthesis.

Pharmacol. Rev. 32, 315-335

WURTMAN, R.J. (1982): Nährstoffe, die Gehirnfunktionen fördern.

Aus: Scientific American, H.4 in: Spektrum der

Wissenschaft H.6 88-101

Herrn Professor Dr. M. Rüsse möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und seiner jederzeit gewährten Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ferner gilt mein besonderer Dank meinen Kollegen Herrn Dr. H.W. Gruninger und Frau U. Klein, die mir die Anfertigung der Arbeit in ihrer Praxis ermöglichten.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. J. Hammérl für die freundliche und engagierte Unterstützung bei der Arbeit.

Bei Frau M. Scheidter möchte ich mich für die hervorragende Mitwirkung bei der Fertigstellung der Arbeit bedanken.

LEBENS LAUF

Am 14.8.1959 wurde ich, Regina Christiane Gimmi-Klein als zweites von 5 Kindern des praktischen Arztes Dr. Rolf Gimmi und seiner Ehefrau Dr. Renate, geb. Stelter, praktische Ärztin, in Böhmenkirch geboren.

Von 1966 - 1979 besuchte ich die Freie Waldorfschule in Freiburg im Breisgau, an der ich 1979 mit der allgemeinen Hochschulreife abschloß.

1979 bis 1980 absolvierte ich ein landwirtschaftliches Praktikum in der Pfalz und 1980 bis 1981 ein Praktikum als Arzthelferin.

Von 1981 bis 1986 studierte ich Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Im Januar 1987 erhielt ich die Approbation als Tierärztin.

Im Mai 1987 heiratete ich den Tierarzt Wolfram Klein. Im März 1987 begann ich in einer Gemeinschaftspraxis in Baden Württemberg mit den Arbeiten zu der vorliegenden Dissertation.

